

Mémoire de Maîtrise en médecine No

# Dermocorticoïdes: incontournables et redoutés

## **Etudiant**

Céline Zenklusen

## **Tuteur**

Prof. Michel Gilliet

Service de dermatologie et vénérologie, CHUV

## **Co-tuteur**

Dr Laurence Feldmeyer

Service de dermatologie et vénérologie, CHUV

## **Expert**

Dr Juan Ruiz

Service de médecine interne, HRC

Lausanne, 2014



# Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés

Rev Med Suisse 2014; 10: 821-6

**C. Zenklusen  
L. Feldmeyer**

Céline Zenklusen  
et Laurence Feldmeyer  
Service de dermatologie  
et vénéréologie  
Hôpital de Beaumont  
CHUV, 1011 Lausanne  
lfeldmeyer@gmail.com

## The dermocorticoids, irreplaceable and feared

Dermocorticoids represent a significant part of the therapeutic arsenal in dermatology due to their anti-inflammatory and anti-proliferative effects, with an indication in numerous inflammatory dermatoses. Their cutaneous side effects are feared but are also often over-estimated. On the other hand, the systemic adverse effects are less well studied. We present here the properties of this medication class and especially the rules to respect to avoid adverse reactions.

Les dermocorticoïdes représentent une partie non négligeable de l'arsenal thérapeutique en dermatologie de par leurs effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs, avec une indication dans de nombreuses dermatoses inflammatoires. Leurs effets secondaires cutanés constituent le revers de la médaille mais sont souvent surestimés. Les effets indésirables systémiques sont par contre plus rares. Cet article présente les propriétés de cette classe de médicaments et insiste sur les règles à respecter pour éviter les effets indésirables.

## INTRODUCTION

Les glucocorticoïdes (GC) topiques ou locaux, encore appelés dermocorticoïdes (DC) dans leur emploi cutané, constituent un des piliers fondamentaux du traitement en dermatologie de par leurs effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs. Ils sont d'une grande utilité à condition de les utiliser de manière contrôlée, afin de limiter l'apparition d'effets indésirables. Leurs indications comprennent les dermatoses inflammatoires tels la dermatite atopique, l'eczéma de contact allergique, la dys-

hidrose, le prurigo nodulaire, le psoriasis, le lupus cutané, le lichen plan ou la pemphigoïde bulleuse par exemple. Les DC sont contre-indiqués dans les dermatoses infectieuses (par exemple, herpès), l'acné et la rosacée. Leur utilisation inadéquate ou insuffisante est une cause majeure de la sensation d'inefficacité ou de refus thérapeutique de certains patients. Les médecins ont leur part de responsabilité dans cette utilisation inadéquate des DC, par un manque d'information lors de la prescription. Cet article présente les propriétés de cette classe de médicaments et plus particulièrement leurs effets indésirables ainsi que les règles à respecter pour les éviter.

## GLUCOCORTICOÏDES TOPIQUES : DÉCOUVERTE, SUCCÈS EN DERMATOLOGIE ET CLASSIFICATION

Après le succès de la cortisone dans la polyarthrite rhumatoïde au début des années 50, les indications thérapeutiques des GC se sont rapidement étoffées.<sup>1</sup> De nouvelles formes de GC ont été développées, notamment les formes topiques, avec l'hydrocortisone sous forme de crème, pommade ou lotion en dermatologie, ou sous forme de gouttes oculaires en ophtalmologie. Les DC représentent les prescriptions les plus courantes en dermatologie depuis 60 ans et leur impact dans cette spécialité est comparable à l'effet de la pénicilline en vénéréologie.<sup>2</sup> L'hydrocortisone fut le premier GC topique sur le marché; de multiples modifications de sa molécule ont été développées afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique.<sup>3</sup> En Europe, les GC topiques sont classés en quatre classes, en fonction de leur puissance (la classe IV étant la plus puissante), et donc de leur efficacité clinique anti-inflammatoire, déterminée par un test de vasoconstriction capillaire in vivo.<sup>4-6</sup>

Les principaux effets thérapeutiques recherchés des GC topiques sont les effets anti-inflammatoires, antiprolifératifs, immunosuppresseurs et cytotoxiques.<sup>1</sup>



L'effet anti-inflammatoire se traduit par une vasoconstriction et une diminution de la perméabilité des capillaires dans le derme, empêchant l'extravasation des neutrophiles.<sup>7</sup> L'effet antiprolifératif affecte toutes les cellules de la peau: kératinocytes, mélanocytes et fibroblastes.<sup>3,5,7</sup> L'immunosuppression se produit grâce à l'inhibition de l'activation des leucocytes et de la libération des cytokines et par une diminution des cellules de Langerhans dans l'épiderme.<sup>1,3</sup>

## IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES CUTANÉES

Psoriasis, dermatite atopique, dermatoses bulleuses et auto-immunes, lichen plan ou prurigo nodulaire sont des pathologies pouvant causer des lésions cutanées majeures et engendrer inconfort, perte de confiance en soi, retrait et isolement social, ainsi que des difficultés à trouver un emploi.<sup>8</sup> L'application de GC topiques contribue fortement à l'amélioration de la qualité de vie de plusieurs millions de personnes souffrant d'affections cutanées.

## DERMOCORTICOÏDES: EFFETS INDÉSIRABLES LOCAUX (CUTANÉS) ET SYSTÉMIQUES SELON LA DOSE ET LA DURÉE DU TRAITEMENT

L'enthousiasme pour le développement de GC topiques toujours plus puissants a malheureusement été accompagné d'un risque accru d'effets indésirables;<sup>9</sup> leur utilisation inappropriée a atteint un pic dans les années 70.<sup>10</sup> L'avantage de l'application topique des GC, par rapport à d'autres formes d'administration, est qu'elle réduit le risque d'effets secondaires systémiques. Il ne faut cependant pas négliger le fait qu'une partie des GC appliqués localement atteint la circulation sanguine. La sévérité des effets secondaires est très variable, allant de simples effets cosmétiques à des perturbations endocriniennes sérieuses et parfois irréversibles. Le risque de développer des effets indésirables locaux ou systémiques dépend de multiples facteurs: l'âge du patient, la durée, la dose et la puissance du traitement, la localisation, l'étendue, la nature de la lésion et la forme galénique.<sup>8</sup> Chaque facteur est influencé par les autres, ce qui rend le traitement par DC complexe.

- *Âge.* Les enfants et les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des DC car leur peau est plus fine et plus fragile.<sup>8</sup> De plus, la sensibilité accrue chez les enfants s'explique par un rapport surface/poids 2,5 à 3 fois plus élevé.<sup>5</sup>
- *Durée.* Lors d'application journalière de DC de classe IV, il ne faudrait pas dépasser trois semaines de traitement ininterrompu.<sup>4,8</sup>
- *Dose et puissance.* Plus elles sont élevées, plus les risques de survenue d'effets indésirables sont accrus.
- *Localisation de la lésion.* Plus la peau est fine, plus elle est humide et plus sa température est élevée, plus l'absorption percutanée augmente.<sup>8</sup> On observe ainsi une absorption accrue au niveau du visage, des plis (sous-mammaire, aine, aisselle) et des parties génitales. Au contraire, le scalp, la plante des pieds ou la paume des mains ont un taux d'absorption inférieur au reste du corps.<sup>4</sup>
- *Etendue des lésions.* Plus la surface traitée est grande, plus l'absorption est élevée.

• *Nature de la lésion.* Selon que la lésion est abrasive ou hyperkératosique, l'absorption cutanée varie. Celle-ci est d'autant plus forte que la peau est enflammée, mais aussi lorsqu'elle est recouverte de plastique, de couches ou d'habits moulants (effet occlusif).<sup>4,8</sup>

• *Forme galénique.* Un DC sous forme de pommade est généralement plus puissant que la même concentration de ce même DC sous forme de crème ou de lotion,<sup>8</sup> de par l'absorption augmentée du principe actif en raison de l'effet occlusif.

## Effets indésirables locaux (cutanés)

L'atrophie épidermique (réversible) se manifeste par une fragilité cutanée, un retard de cicatrisation des plaies et une hyper- ou hypo-pigmentation.<sup>3</sup> L'effet dépigmentant des DC est utilisé de manière détournée à des fins de blanchiment cutané chez les personnes avec un phototype VI.<sup>11</sup> L'atrophie du derme (en partie irréversible) se traduit par des vergetures (figure 1), une hypertrichose (figure 2) ou des pseudo-cicatrices stellaires blanches.<sup>3,5</sup> L'atrophie cutanée est l'effet indésirable des DC le plus fréquent; elle s'explique par leur effet antiprolifératif sur les kératinocytes, les mélanocytes et les fibroblastes qui synthétisent le collagène.<sup>3,5,7</sup> Purpura, ecchymoses, télangiectasies et érythème permanent sont des symptômes vasculaires (figures 3 et 4).<sup>3,5</sup> Les GC stimulant les cellules endothéliales des capillaires dermiques.<sup>11</sup> L'aggravation de dermatoses comme la rosacée, l'acné, ou la dermatite péri-orale peut également être observée.<sup>3,5</sup> Cette dernière se manifeste par des papulo-pustules folliculaires localisées autour de la bouche et des yeux. Son traitement consiste en l'application topique de métronidazole et cyclines per os, associée à l'arrêt des DC.<sup>11</sup> L'effet immunosuppresseur peut favoriser diverses infections cutanées.<sup>3,5</sup> Une forme sévère est la surinfection herpétique de la dermatite atopique (pustulose varicelloïde de Kaposi-Juliusberg), qui nécessite un traitement antiviral intraveineux. Le *molluscum contagiosum* est aussi favorisé par la corticothérapie locale. Les DC favorisent et aggravent les infections bactériennes comme l'impétigo, et également les infections mycosiques (pityriasis versicolor,



**Figure 1.** Vergetures suite à l'application chronique de dermocorticoïdes chez un patient de douze ans



**Figure 2.** Atrophie cutanée et hypertrichose chez une patiente de 31 ans avec un eczéma nummulaire



**Figure 4.** Purpura de Bateman (Même patient que figure 3).



**Figure 3.** Atrophie cutanée et téléangiectasies suite à l'application chronique de dermocorticoïdes chez un patient de 82 ans atteint d'une pemphigoïde bulleuse

Texte

dermatophytoses, mycobactéries). Des infections parasitaires comme la gale peuvent se présenter de manière généralisée sévère (par exemple, gale norvégienne). Le granulome glutéal infantile est une dermatose des nourrissons traités par DC. Une origine infectieuse est suspectée dans cette dermatose papulo-nodulaire favorisée par l'occlusion liée au port des couches. Enfin, l'angiosarcome de Kaposi,

causé par l'herpès de type 8 et favorisé par l'immunosuppression, a également été décrit après des traitements locaux prolongés sur des surfaces importantes.<sup>12</sup>

Malgré leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, les GC topiques ou systémiques peuvent induire des réactions allergiques dont la prévalence est de 0,2-6%, notamment un eczéma de contact allergique.<sup>11</sup> Les patients présentant un ulcère de jambe, une dermatite de stase ou une dermatite atopique sont particulièrement à risque. Il faut suspecter une allergie en cas de persistance ou d'aggravation de lésions eczématiformes lors du traitement d'une dermatose cortico-sensible. En raison d'allergies croisées au sein d'un groupe structural de DC (tableau 1),<sup>13</sup> un GC d'un autre groupe devrait être prescrit en cas de doute. Des investigations allergologiques sont indiquées pour exclure une allergie à un excipient (conservateur, lanoline, parabène) et guider le choix du traitement: tests épicutanés ou tests d'utilisation, type tests ouverts d'application répétée (tests ROAT).<sup>11,14</sup>

La tachyphylaxie se caractérise par une diminution de la réponse clinique au traitement, malgré la poursuite de ce dernier à la même posologie, surtout lors de thérapie continue et prolongée.<sup>3,7</sup> L'effet rebond se manifeste par une exacerbation de la maladie après arrêt brutal du traitement.<sup>3,5,7</sup>

### Effets indésirables systémiques

Les effets systémiques indésirables des DC, plus rares que les effets cutanés locaux, sont similaires à ceux des

**Tableau 1.** Classification des glucocorticoïdes<sup>13-15</sup>

Groupes	Types	Exemples	Remarques
A	Hydrocortisone	Hydrocortisone, prednisolone, prednisone, pivalate de tixocortol, méthylprednisolone	Réactions croisées possibles avec D
B	Acétonide de triamcinolone	Acétonide de triamcinolone, budésonide, halcinonide	
C	Bétaméthasone	Bétaméthasone, dexaméthasone, fluméthasone pivalate, halométhasone	
D	17-butyrate d'hydrocortisone	Dipropionate de bétaméthasone, 17-valérate de bétaméthasone, 17-propionate de clobétasol, butyrate de clobétasone, propionate de fluticasone, furoate de mométhasone, 17-butyrate d'hydrocortisone	Réactions croisées possibles avec A et budésonide



stéroïdes systémiques:<sup>3</sup> suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), trouble de la tolérance au glucose, syndrome de Cushing, hypertension artérielle, glaucome, ostéoporose et retard de croissance chez l'enfant.<sup>3,5</sup>

#### Effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Tandis que la suppression physiologique de l'axe HHS survient après une à deux semaines de traitement par DC déjà et est caractérisée par un retour à la normale malgré la poursuite du traitement, la suppression pathologique de l'axe HHS a rarement été observée, et uniquement dans des cas avec un usage prolongé de plus de deux fois la dose maximale prescrite. Le risque de suppression pathologique de l'axe HHS est donc minime avec les DC.<sup>16</sup>

#### Effet sur la glycémie

L'hyperglycémie, l'intolérance au glucose et le diabète sont des complications endocriniennes bien connues dans le cadre d'une corticothérapie systémique per os mais moins étudiées pour les DC.<sup>1,10,17</sup> Une partie des GC appliqués localement atteint la circulation sanguine: il a été estimé que l'application topique de 10 g/jour de propionate de clobétasol à 0,05% a des effets systémiques équivalents à 5 mg/jour de prednisolone per os.<sup>18</sup> Ainsi, l'absorption percutanée de GC peut possiblement mener à un état d'hyperglycémie et à une précipitation de la manifestation du diabète symptomatique chez les patients prédiabétiques ayant un diabète masqué.<sup>5</sup> Selon une étude observationnelle rétrospective menée aux Pays-Bas et portant sur un total de 192 893 utilisateurs de GC topiques, 2212 patients, soit 1,14%, sont devenus diabétiques.<sup>19</sup> Cependant, il est connu de la pratique médicale et des études sur l'adhérence thérapeutique que seuls 50% des patients sont adhérents jusqu'au terme du traitement prescrit. Ainsi, l'association entre l'utilisation des GC topiques et le diabète est peut-être sous-estimée.<sup>19</sup> De plus, il semblerait que si la durée et la dose cumulée augmentent chacune le risque de développer un diabète, il n'y aurait au contraire pas de lien entre la puissance des DC et une probabilité accrue de devenir diabétique.<sup>19</sup>

#### EFFETS INDÉSIRABLES D'AUTRES GLUCOCORTICOÏDES TOPIQUES

Les effets indésirables d'autres GC topiques (en inhalation ou sous forme de gouttes oculaires) sont proches de ceux décrits avec les DC, avec une prédominance de complications infectieuses, par exemple, la candidose oropharyngée. À côté de l'acné, de la dermatite péri-orale et des réactions allergiques, des angines bulleuses hémorragiques ont été décrites, l'équivalent supposé de la fragilité cutanée observée avec les DC. Une hypertrophie linguale et des ulcérations hémorragiques de la muqueuse nasale ont été également observées.<sup>11</sup>

#### Glucocorticoïdes inhalés et glycémie

Lors de l'utilisation de GC par inhalation, pour le traitement de l'asthme ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive, plusieurs observations suggèrent que les GC inhalés péjorent la glycémie des patients diabétiques de

type 2.<sup>20</sup> Cependant, une étude de cohorte, portant sur plus de 120 000 patients âgés de plus de 65 ans, a montré que l'inhalation de GC n'augmente pas le risque de devenir diabétique par rapport au groupe contrôle, contrairement à la corticothérapie systémique pour laquelle ce risque double.<sup>17</sup> De même, une autre étude plus récente a montré qu'une année de traitement par GC inhalés n'élève pas le risque de développer une hyperglycémie ou un diabète.<sup>20</sup>

#### Glucocorticoïdes sous forme de gouttes oculaires et glycémie

En ophtalmologie, l'utilisation de stéroïdes topiques sous forme de gouttes oculaires est très courante. L'application intensive de GC sous forme de gouttes, pendant une semaine à raison de huit gouttes par jour (au total 3,85 mg de dexaméthasone disodium phosphate) augmente la glycémie sanguine des patients ayant un diabète sucré contrôlé, mais pas de ceux souffrant d'un diabète sucré non contrôlé.<sup>21</sup> la glycémie de base des diabétiques non contrôlés étant très élevée, l'effet des GC n'est pas détectable. Cette étude a aussi montré que la glycémie des patients dont le diabète est contrôlé retourne à son taux préthérapeutique une fois les gouttes oculaires arrêtées.<sup>21</sup>

#### CORTICOPHOBIE ET PEURS DES PATIENTS

La corticophobie a suivi le développement de GC toujours plus puissants, accompagnés d'effets indésirables plus visibles.<sup>10</sup> Les médias, la vaste gamme de GC topiques et les conseils contradictoires des différents professionnels de la santé sont responsables de cette peur et d'une incompréhension des patients.<sup>6</sup> Certains pensent que les DC sont analogues aux stéroïdes per os ou aux stéroïdes anabolisants.<sup>6</sup> Selon une étude, 73% des patients ou parents d'enfants utilisant des GC topiques sont inquiets des effets du traitement et 24% admettent être peu adhérents au traitement en raison de leurs craintes.<sup>22</sup> L'atrophie cutanée est l'effet secondaire le plus redouté.<sup>22</sup> Une étude japonaise a montré que plus le médecin informe le patient sur les DC et sa maladie, moins celui-ci aura peur d'appliquer son traitement.<sup>23</sup> Ainsi, la corticophobie naîtrait du manque de connaissances et engendrerait une mauvaise adhérence au traitement. L'éducation thérapeutique est donc primordiale pour un traitement plus sûr et pour l'adhérence thérapeutique.

#### RÉDUCTION DU RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES

Le choix d'un GC adapté est essentiel. Il s'agit de sélectionner la forme galénique, la puissance, la dose et la durée selon le diagnostic, la localisation, l'étendue des lésions et l'âge, et de prescrire la dose minimale efficace.<sup>1</sup> La fréquence d'application est importante:<sup>3,8</sup> une application par jour suffit généralement car les DC s'accumulent dans la couche cornée (effet réservoir) avant d'être absorbés progressivement vers les couches plus profondes.<sup>3,7</sup> Ainsi, plus d'une application quotidienne n'améliore pas l'efficacité du traitement, mais augmente le risque d'effets non souhaités et le coût tout en diminuant l'adhérence.<sup>3</sup> Deux





applications journalières peuvent être justifiées pour les zones telles que les paumes ou les plantes, car le DC s'enlève rapidement avant d'être absorbé,<sup>8</sup> ou si l'intégrité de la couche cornée est compromise et que l'effet réservoir n'existe plus, comme lors d'abrasion.<sup>3,7</sup> Les traitements par paliers et intermittents sont préférables à la thérapie continue surtout lors de pathologies chroniques: le traitement par paliers consiste à commencer par un GC puissant puis à réduire progressivement la puissance,<sup>3</sup> le traitement intermittent se compose d'un GC puissant appliqué en alternance avec une base traitante sans GC.<sup>3</sup>

L'éducation thérapeutique, qui consiste à fournir au patient une information claire et simple sur sa maladie et son traitement, est essentielle pour une bonne adhérence et une utilisation sûre à long terme.<sup>6</sup> Par exemple, pour appliquer la bonne quantité de DC, il faut parler en termes de nombre de bouts de doigt (FTE ou *finger tip equivalent*) et non en grammes.<sup>6</sup> Enfin, il est nécessaire de constamment réévaluer le traitement, particulièrement dans le cas d'atteinte cutanée chronique.

## ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES

### Molécules non stéroïdiennes

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine (tacrolimus et pimécrolimus) exercent un effet immunosuppresseur par inhibition de l'activation des lymphocytes T. Ils sont utilisés en cas de contre-indication aux DC ou d'indication à un traitement topique prolongé. Il faut cependant savoir que ces derniers sont plus onéreux et que leur carcinogénicité reste discutée.<sup>3</sup> Ils ne sont pas pris en charge par l'assurance-maladie pour des indications thérapeutiques autres que l'eczéma atopique.<sup>24</sup>

### Futurs molécules stéroïdiennes

Les GC se lient à un récepteur intracellulaire, le récepteur aux glucocorticoïdes (GR), qui agit au niveau du noyau cellulaire en activant ou réprimant l'expression de gènes cibles.<sup>1</sup> Les effets indésirables tels que le diabète, l'hypertension artérielle ou le glaucome sont majoritairement régulés par la transactivation, alors que la transrépression, responsable des effets thérapeutiques recherchés grâce à

l'inhibition des voies de AP-1 et NF- $\kappa$ B, induit aussi l'atrophie cutanée et la suppression de l'axe HHS.<sup>1</sup> La transrépression se produisant à des taux de GC bien inférieurs à la transactivation, les laboratoires cherchent à développer des agonistes sélectifs du GR (SEGRA), aussi appelés GC agonistes dissociés du GR (DIGRA), uniquement capables de transrépression.<sup>1,10</sup>

## CONCLUSION

De nos jours, en dermatologie, le recours aux GC topiques est extrêmement fréquent. Si les DC apportent un succès thérapeutique auprès de nombreux patients souffrant d'atteintes cutanées et améliorent leur qualité de vie, leur utilisation est complexe et, malgré 60 ans d'utilisation, de nombreux aspects de la corticothérapie topique manquent de clarté. Bien que le risque d'effets indésirables soit faible, ceux-ci peuvent péjorer la qualité de vie et réduire l'espérance de vie. Ainsi, la recherche dans ce domaine est importante et les laboratoires tentent de développer des molécules localement puissantes aux effets indésirables réduits. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### Implications pratiques

- Les dermocorticoïdes apportent un succès thérapeutique auprès de nombreux patients souffrant d'atteintes cutanées et améliorent leur qualité de vie
- Bien que le risque d'effets indésirables soit faible, ces derniers peuvent péjorer la qualité de vie et réduire l'espérance de vie
- Une information détaillée aux patients est indispensable au moment de la prescription pour assurer un usage correct

## Bibliographie

- 1 Roumetan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M. Les glucocorticoïdes et leur récepteur: mécanismes d'action et conséquences cliniques. *Rev Med Interne* 2004; 25:636-47.
- 2 Surber C, Itin PH, Birchler AJ, Maibach HI. Topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:1025-30.
- 3 \*\* Weber M, Lautenschlager S. Traitement dermatologique: stéroïdes topiques. *Forum Med Suisse* 2006; 6:341-8.
- 4 Goldstein BG, Goldstein AO. General principles of dermatologic therapy and topical corticosteroid use (Internet). Cité 28 oct 2013. Disponible sur: [www.upToDate.com/contents/general-principles-of-dermatologic-therapy-and-topical-corticosteroid-use?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=general+principles+of+dermatologic+and+topical+corticosteroid+use&selectedTitle=1%7E150&provider=google](http://www.upToDate.com/contents/general-principles-of-dermatologic-therapy-and-topical-corticosteroid-use?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=general+principles+of+dermatologic+and+topical+corticosteroid+use&selectedTitle=1%7E150&provider=google)
- 5 Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-15.
- 6 Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:193-200.
- 7 Saurat J. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. 3<sup>e</sup> éd. Paris: Masson, 1999.
- 8 \* Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Guidelines/Outcomes Committee, Task Force, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:615-9.
- 9 Burkholder B. Topical corticosteroids: An update. *Curr Probl Dermatol* 2000;12:222-5.
- 10 Schäcke H, Döcke W, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23-43.
- 11 Guillot B. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. *Rev Med Interne* 2013;34:310-4.
- 12 Meynadier J, Guillou JJ, Peyron JL, Guillot B. Kaposi's sarcoma during local and general steroid therapy for psoriasis (author's transl). *Dermatologica* 1981;162:417-23.
- 13 Coopman S, Degreiff H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989;121:27-34.
- 14 \* Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Tennstedt D, Goossens A. Hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes topiques et systémiques. *Rev Fr Allergol* 2010;50:146-62.
- 15 Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002;3: 47-58.



- 16** Levin E, Gupta R, Butler D, Chiang C, Koo JYM. Topical steroid risk analysis: Differentiating between physiologic and pathologic adrenal suppression. *J Dermatolog Treat* 2014;25:501-6.
- 17** Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med* 2002;17:717-20.
- 18** Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, et al. Osteonecrosis of the femoral head that developed after longterm topical steroid application. *J Orthop Sci* 2001;6:92-4.
- 19** Van der Linden MW, Penning-van Beest FJA, Nijsten T, Herings RMC. Topical corticosteroids and the risk of diabetes mellitus: A nested case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2009;32:527-37.
- 20** O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2012;106:1487-93.
- 21** Kymionis GD, Panagiotoglou T, Tsilimbaris MK. The effect of intense, short-term topical dexamethasone disodium phosphate eyedrops on blood glucose level in diabetic patients. *Ophthalmologica* 2007;221:426-9.
- 22** \* Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
- 23** Fukaya M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? *Dermatology* 2000;201:242-5.
- 24** Compendium suisse des médicaments. édition 2013.
- \* **à lire**  
\*\* **à lire absolument**

***L'effet de la thérapie topique et systémique  
par corticostéroïdes sur la glycémie***



## Table des matières

1. Introduction .....	3
1.1 But du travail .....	4
2. Méthodologie.....	5
3. Résultats .....	6
3.1 Description et définition du diabète .....	6
3.2 Physiopathologie du diabète cortico-induit.....	7
3.3 Définition et dépistage du diabète cortico-induit .....	8
3.4 Corticothérapie systémique et glycémie .....	10
3.5 Corticothérapie topique et glycémie .....	13
3.5.1 Dermocorticoïdes et glycémie .....	14
3.5.2 Glucocorticoïdes inhalés et glycémie .....	16
3.5.3 Glucocorticoïdes sous forme de gouttes oculaires et glycémie.....	17
4. Conclusion .....	18
5. Bibliographie .....	21

## 1. Introduction

Les glucocorticoïdes sont parmi les traitements les plus utilisés en médecine en raison de leurs effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs, antiprolifératifs et cytotoxiques. Ils représentent un traitement de choix, que ce soit sous forme systémique ou topique, dans de multiples disciplines médicales telles que l'immunologie, l'allergologie, l'oncologie, la gastroentérologie, la neurologie, la rhumatologie, la pneumologie, l'ophtalmologie ou encore la dermatologie.

En dermatologie, les traitements par corticostéroïdes topiques, sous forme de crème, pommade, lotion, poudre, pâte et badigeon, sont plus largement utilisés. Les patients atteints de dermatoses inflammatoires comme la dermatite atopique, l'eczéma de contact allergique, le psoriasis, la dyshidrose, le prurigo nodulaire, le lupus cutané, le lichen plan ou encore pemphigoïde bulleuse par exemple, sont traités avec des dermocorticoïdes sur une large partie de leur surface corporelle. L'avantage de l'application locale ou topique des corticostéroïdes, versus d'autres formes d'administrations, est qu'ils diminuent le risque d'effets secondaires systémiques. Cependant il ne faut pas négliger le fait qu'une partie des corticostéroïdes appliqués localement atteint la circulation sanguine : il a été estimé que l'application topique de 10 g/jour de propionate de clobétasol à 0.05% a des effets systémiques équivalents à 5 mg/jour de prednisolone per os.(1)

Les glucocorticoïdes sont généralement bien tolérés, mais les complications possibles d'une corticothérapie sont nombreuses. Hyperglycémie, intolérance au glucose et diabète sont des complications systémiques endocriniennes bien connues dans le cadre d'une corticothérapie systémique per os.(2) Ces mêmes effets secondaires sont moins bien décrits pour la corticothérapie topique.(3–5) On pense que l'absorption percutanée de glucocorticoïdes peut possiblement mener à un état d'hyperglycémie et à une précipitation de la manifestation du diabète symptomatique chez les patients pré-diabétiques ayant un diabète asymptomatique.(6)

## 1.1 But du travail

Le but de ce travail était de résumer l'état des connaissances actuelles concernant l'effet d'un traitement topique cutané par corticoïdes sur la glycémie, chez les patients atteints ou non de diabète, en comparaison avec l'effet sur la glycémie d'un traitement systémique par corticoïdes.

## **2. Méthodologie**

Une revue de la littérature disponible au sujet des glucocorticoïdes systémiques et topiques et de leurs effets sur la concentration plasmatique de glucose a été effectuée. Les articles pertinents à ce propos ont été obtenus grâce à une recherche de la littérature sur le principal moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine que constitue PubMed. Pour ce faire, les mots-clés anglais suivants ont été utilisés : topical corticosteroids, dermocorticoids, glucocorticoids, prednisone, dexamethasone, hydrocorticone, glucose, glycemia, hyperglycemia, diabetes mellitus. Les documents pertinents sélectionnés comportent aussi bien des études rétrospectives et prospectives que des rapports de cas et des revues de la littérature. Ils couvrent une période s'étendant de 1976 à 2014.

## 3. Résultats

### 3.1 Description et définition du diabète

En 2008, 347 millions de personnes étaient diabétiques dans le monde et ce chiffre est en constante augmentation.(7) Parmi les diabétiques, 90% d'entre eux sont atteints de diabète de type 2. Il s'agit d'une maladie aux graves conséquences: les patients atteints de diabète de type 2 ont deux à cinq fois plus de risque de développer des maladies cardiovasculaires par rapport aux personnes non diabétiques et la majorité d'entre eux meurt des complications cardiovasculaires liées au diabète.(8) Le diabète de type 2 est une maladie endocrinienne complexe qui résulte de multiples interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux. Cette maladie métabolique est caractérisée par une élévation de la glycémie due à un déficit de sécrétion d'insuline par les cellules beta du pancréas ou une résistance à l'insuline, principalement au niveau du foie, du muscle squelettique et du tissu adipeux. La sécrétion déficitaire d'insuline et la résistance à l'insuline coexistent fréquemment chez un patient diabétique de type 2 et il est souvent difficile de distinguer laquelle de ces anomalies est à l'origine du diabète.(9)

Les critères diagnostics qui définissent le diabète sont : (9)

- Une glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/l
- Ou une glycémie 120 minutes post-hyperglycémie provoquée avec 75 g de glucose per os  $\geq 11.1$  mmol/l
- Ou une hémoglobine glyquée HbA1c  $\geq 6.5\%$
- Ou présence des symptômes classiques d'hyperglycémie avec une glycémie à n'importe quel moment de la journée  $\geq 11.1$  mmol/l

Les termes de trouble de la tolérance au glucose et altération de la glycémie à jeun signifient un état intermédiaire entre une glycémie normale et un diabète, autrement dit un état de prédiabète.(9) Cet état représente un facteur de risque de développer un diabète et des maladies cardiovasculaires.

Les critères diagnostics qui définissent un prédiabète sont : (9)

- Une glycémie à jeun entre 5.6 mmol/l et 6.9 mmol/l
- Et une glycémie 120 minutes post-hyperglycémie provoquée avec 75 g de glucose per os entre 7.8 mmol/l et 11 mmol/l

### 3.2 Physiopathologie du diabète cortico-induit

Plusieurs médicaments, dont les glucocorticoïdes, peuvent provoquer un trouble de la tolérance au glucose ou un diabète. Les mécanismes par lesquels les glucocorticoïdes induisent le diabète sont similaires à ceux du diabète de type 2 (10): ils provoquent un déficit de sécrétion d'insuline et/ou induisent une résistance à l'insuline. La chronologie dans laquelle se développent ces perturbations reste peu claire pour la plupart des auteurs. Pour certains en revanche, le mécanisme principal responsable du trouble de la tolérance au glucose après exposition aux glucocorticoïdes est la diminution de la sensibilité à l'insuline, autrement dit la résistance à l'insuline.(8,10,11) Les glucocorticoïdes peuvent également provoquer un état d'hyperglycémie par stimulation des cellules alpha pancréatiques sécrétant le glucagon, ce qui conduit à une augmentation de la glycogénolyse.(12)

#### La résistance à l'insuline :

Biologiquement la résistance à l'insuline est définie comme la diminution de la réponse des tissus à l'insuline, qui mène à une élévation compensatoire de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas et donc une augmentation du taux d'insuline plasmatique.(8) Le principal mécanisme responsable de la diminution de la sensibilité à l'insuline est la diminution de l'expression de ses récepteurs au sein des tissus hépatiques, musculaires squelettiques et adipeux où l'utilisation de glucose est alors perturbée. Ce défaut de signalisation conduit à un abaissement du transport et de l'utilisation du glucose dans ces tissus par le biais de l'inhibition des GLUT4 (transporteurs de glucose) et donc à un taux plus élevé de glucose plasmatique.(13) Au niveau hépatique cela se traduit par une augmentation de la production basale de glucose alors qu'au niveau des tissus musculaires squelettiques et adipeux cela induit une perturbation de l'utilisation de glucose.(10)



### Le déficit de la sécrétion d'insuline :

Les glucocorticoïdes ont un effet toxique sur les cellules bêta du pancréas.(14) Ils provoquent des dysfonctionnements pancréatiques via leurs récepteurs exprimés sur les cellules bêta. En agissant sur l'expression des gènes de ces cellules, les glucocorticoïdes perturbent le métabolisme et la consommation du glucose par le pancréas, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion d'insuline.(15) La sécrétion d'insuline est généralement insuffisante pour compenser la résistance à l'insuline, ce qui favorise l'apparition du diabète. Elle contribue davantage à l'hyperglycémie en post-prandial.(8)

Ainsi les effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme glucidique sont nombreux: résistance à l'insuline, déficit de sécrétion d'insuline, gluconéogenèse et glyconéogenèse augmentées au niveau hépatique, protéolyse et lipolyse en synergie avec les autres hormones de stress (catécholamine, glucagon, GH) et aussi hyperglucagonémie.(8,10,14)

Tous les glucocorticoïdes peuvent provoquer des troubles de la tolérance au glucose, cependant certains sont plus à risques en raison de leur structure chimique. Les glucocorticoïdes tels que l'hydrocortisone, la prednisone et la prednisolone ont un effet diabétogène plus important.(8)

## **3.3 Définition et dépistage du diabète cortico-induit**

Les critères diagnostiques du diabète cortico-induit sont identiques à ceux du diabète sucré en général, à la différence qu'ils comprennent l'usage préalable de glucocorticoïdes avec une hémoglobine glyquée HbA1c < 6.5% avant administration.(14)

Pour effectuer un dépistage du diabète, les guidelines recommandent de mesurer la glycémie à jeun, et d'effectuer dans un deuxième temps une mesure de la glycémie post-hyperglycémie provoquée, avec 75 g de glucose per os, si la glycémie à jeun s'avère non augmentée.(16) La glycémie à jeun est principalement déterminée par la

sensibilité à l'insuline au niveau hépatique, et donc par la production hépatique de glucose.(8) Alors que la glycémie post-hyperglycémie provoquée est le reflet de la sensibilité à l'insuline à la fois au niveau hépatique et en périphérie, mais majoritairement en périphérie.(8,17)

Selon certaines sources, la conséquence métabolique la plus importante d'un excès de glucocorticoïdes se produit essentiellement durant la phase post-prandiale, lorsque ces hormones exercent un effet anti-insuline au niveau du foie, des muscles squelettiques et du tissu adipeux.(10) A ce sujet, une étude comparant une population de patients de rhumatologie traités plus de 6 mois avec en moyenne 6.5 mg/jour de prednisolone avec une population contrôle n'ayant pas reçu de glucocorticoïdes a montré que chez les patients sous corticothérapie au long terme, la glycémie à jeun était diminuée comparativement à celle du groupe contrôle, alors que la glycémie post-hyperglycémie provoquée était augmentée par rapport au groupe contrôle.(18) L'étude de Yuen et al. ne révèle pas de changement significatif de la glycémie à jeun avant versus après traitement de 20 mg de prednisone systémique chaque matin pendant 3 jours aussi bien chez les patients diabétiques connus, chez les prédiabétiques connus, chez les patients à risque de diabète et chez les patients avec une tolérance au glucose normale.(19) Ainsi un traitement au long cours à faibles doses de glucocorticoïdes augmente sélectivement la glycémie post-prandiale, reflétant une résistance périphérique à l'insuline, mais la production basale de glucose au niveau hépatique n'est pas augmentée.(18) Lors d'un diabète cortico-induit, étant donné que ce sont essentiellement les glycémies post-prandiales qui s'élèvent, de nombreux cas sont sous-diagnostiqués si le dépistage ne s'effectue que sur une glycémie à jeun.(11,14) Toujours selon ces mêmes sources, le dépistage du diabète cortico-induit grâce à la glycémie post-hyperglycémie provoquée est non seulement plus sensible, mais il est également un meilleur prédicteur des maladies cardiovasculaires que la glycémie à jeun.(20)

Au même titre que la glycémie à jeun, le critère diagnostique de l'hémoglobine glyquée HbA1c n'est lui aussi pas suffisamment sensible lorsqu'on cherche à dépister un diabète cortico-induit. La sensibilité pour le diagnostic grâce à l'HbA1c  $\geq 6.5\%$  n'est que de 11%.(18)

Cependant selon une étude plus récente, la glycémie à jeun s'avère être d'une meilleure sensibilité pour identifier le diabète cortico-induit que la glycémie post-prandiale.(21) Dans cette étude menée sur 32 patients avec une leucémie lymphoblastique aiguë ou d'un lymphome non Hodgkinien et débutant une thérapie à base de hautes doses de glucocorticoïdes, l'incidence d'hyperglycémie à 8 semaines de traitement était de 68.7% (34.3% de prédiabétiques et 34.3% de diabétiques) avec la mesure de la glycémie à jeun, et de 15.6% avec la mesure de la glycémie post-prandiale.

### 3.4 Corticothérapie systémique et glycémie

Le lien entre une thérapie systémique par glucocorticoïdes et l'hyperglycémie est connu depuis près de 60 ans, cependant de nombreuses questions cliniques restent sans réponse.(8,11) L'incidence du diabète induit par l'utilisation de glucocorticoïdes, l'intensité du trouble de la tolérance au glucose, le délai d'apparition, l'évolution de l'hyperglycémie à court, moyen et long terme ainsi que le profil des patients à risque ne sont pas précisément définis.(21)

L'incidence du prédiabète et du diabète induits par la corticothérapie systémique varie considérablement. Dans une population de médecine générale ambulatoire l'incidence de diabète cortico-induit était de 2%, avec un odds ratio de 1.36.(22) Ces chiffres se rapprochent de ceux de la revue de Clore et al. qui révélèrent un risque de diabète doublé sous glucocorticoïdes avec un odds ratio entre 1.5 et 2.5.(11) Au sein d'une population âgée de plus de 65 ans sous corticothérapie orale, l'incidence de diabète était de 4.3% à 1 an, 7.7% à 2 ans et 11% à 3 ans.(5) En rhumatologie, dans une population de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde sous corticothérapie, près de 9% développèrent un diabète.(23) En néphrologie, plus de 40% des patients ayant une atteinte rénale primaire avec une thérapie par glucocorticoïdes développèrent un diabète.(24) Chez une population de patients traitée depuis 8 semaines par de hautes doses de glucocorticoïdes l'incidence de prédiabétiques était de 34.3% et celle de diabètes cortico-induits de 40.6%.(21) Selon une étude menée au sein d'un hôpital périphérique et regroupant plusieurs services avec des patients sous corticothérapie, l'incidence d'hyperglycémie était extrêmement

élevée.(25) Dans cette étude, la glycémie de chaque sujet initiant une thérapie à hautes doses de glucocorticoïdes était mesurée durant 48 heures avant chaque petit-déjeuner et 2 heures après chaque repas. Il s'avère que 70% des sujets présentèrent au moins une fois un taux de glucose plasmatique  $> 10$  mmol/l et jusqu'à 86% des sujets montrèrent au moins une fois un taux de glucose plasmatique  $> 8$  mmol/l. Ces grandes différences d'incidence de prédiabète et de diabète cortico-induits peuvent s'expliquer principalement en fonction de la population étudiée, des critères de dépistage et diagnostics utilisés, de la dose, du schéma et de la durée des traitements ainsi que du schéma des diverses études (prospectives ou retrospectives par exemple).

L'intensité de l'hyperglycémie cortico-induite est un problème clinique important, atteignant chez diabétiques cortico-induits une moyenne de 8.89 mmol/l et chez les prédiabétiques cortico-induits une moyenne de 6.01 mmol/l lors de glycémies à jeun dans l'étude de Gonzalez et al.(21). L'étude de Fong et al. a mis en évidence une hyperglycémie d'intensité moyenne de 8.1 mmol/l.(25) Une intensité semblable à Fong et al. a été relevée dans l'étude de Burt et al., avec une hyperglycémie moyenne de 8.0 mmol/l obtenue uniquement avec les mesures de glycémie post-hyperglycémie provoquée.(18) De plus, toujours selon la même étude, la glycémie moyenne obtenue uniquement avec les glycémies à jeun était de 5.0 mmol/l, soit une glycémie normale, nettement en dessous des valeurs de glycémies à jeun relevées chez Gonzalez et al. Toutefois, l'intensité de l'hyperglycémie provoquée par une thérapie aux glucocorticoïdes systémiques est difficilement comparable entre ces différentes études, le nombre de sujets, le schéma, la dose et la durée du traitement ainsi que le type de glucocorticoïdes variant considérablement. L'intensité de l'élévation de la glycémie durant la journée est variable selon la population étudiée. Elle est prononcée chez les patients diabétiques connus, moyennement élevée chez les patients à risque diabète et minimale chez les patients avec une tolérance au glucose normale.(19)

Le moment de la journée où le traitement a le plus d'effet sur le profil du glucose sanguin, le délai d'apparition de l'hyperglycémie suivant le début du traitement, ainsi que son évolution dans le temps sont des caractéristiques plus rarement étudiées qui demeurent mal définies. Selon Yuen et al. le moment de la journée où la prednisone induit une plus grande augmentation du glucose plasmatique se situe de midi à

minuit.(19) L'étude de Fong et al. a montré que sous prednisone la glycémie augmentait progressivement au cours de la journée avec un pic après le repas de midi et avant le souper puis retournait à son taux de base le matin, ce qui coïncide avec le profil glucidique de Yuen et al.(25) Ce phénomène s'observe chez les diabétiques connus, chez les personnes prédiabétiques et à risque de diabète et chez les personnes dont la tolérance au glucose est normale.(19) L'apparition d'une hyperglycémie induite par la corticothérapie est très rapide et se développe presque toujours dans les un à deux jours suivant le début du traitement.(25) Dans l'étude de Gonzalez et al., plus de la moitié des cas de prédiabètes cortico-induits, soit 54%, furent diagnostiqués au cours de la première semaine de traitement à hautes doses de glucocorticoïdes, alors que la moitié des cas de diabètes cortico-induits survinrent entre la deuxième et la quatrième semaine suivant le début du traitement et aucun cas de diabète ne fut diagnostiqué durant la première semaine ni après la huitième semaine.(21) Quant à l'évolution de l'hyperglycémie, si on regarde la glycémie à jeun, elle se normalise spontanément dans deux tiers des cas de prédiabètes ou de diabète à la huitième semaine d'étude, soit environ deux semaines après interruption de traitement. A plus long terme, la normalisation spontanée de la glycémie à jeun se produit chez tous les patients. Pour ce qui est de l'hyperglycémie post-prandiale, elle se normalise spontanément dans tous les cas à huit semaines.(21)

Les facteurs de risque de développer un diabète ou un prédiabète suite à une corticothérapie systémique sont multiples et restent discutés. Les principaux facteurs prédictifs semblent être la dose totale de glucocorticoïdes reçue et la durée du traitement.(11,14,26) Selon certains auteurs, les traditionnels facteurs de risque du diabète de type 2 s'appliquent au cas du diabète cortico-induit. Ainsi l'âge, l'indice de masse corporelle (BMI), une anamnèse familiale de diabète et une intolérance au glucose préexistante augmenteraient le risque de développer un diabète lors d'utilisation de corticoïdes systémiques.(11,14) Bien au contraire, l'étude menée par Harris et al. conclut que les risques de diabète cortico-induit ne peuvent pas être prédits par les facteurs de risque traditionnels du diabète.(27) Dans leur étude, la présence d'hyperglycémie n'était pas corrélée avec les facteurs de risque traditionnels qui comprennent l'âge, le sexe, le BMI, une histoire personnelle ou familiale de diabète de type 2. Selon eux, le profil glycémique varie principalement

suivant l'intervalle entre le repas précédent et la mesure de la glycémie, suivant l'intervalle entre l'administration de glucocorticoïdes et la mesure de la glycémie et suivant la dose de glucocorticoïdes administrés. En effet, moins il y a de temps entre la prise d'un repas et la mesure de la glycémie, plus il y a de risque d'hyperglycémie. Au contraire, plus il y a de temps entre l'administration de glucocorticoïdes et la mesure de la glycémie, plus le risque d'hyperglycémie est accru, le glucocorticoïde devant d'abord être métabolisé. Tout comme Harris et al., les résultats de l'étude de Gonzalez et al. ont montré que les facteurs étudiés comme l'âge, le BMI, le rapport de la taille sur les hanches (W/H ratio), l'acanthosis nigricans et une histoire familiale de diabète ne révélaient pas de différence significative de risque de diabète.(21) Dans cette étude, le schéma de traitement par glucocorticoïdes constituait un facteur de risque. En effet, un traitement en continu, autrement dit une administration quotidienne de glucocorticoïdes, a une incidence augmentée d'hyperglycémie à jeun comparée à une administration cyclique, soit cinq jours d'administration quotidienne suivis de 15 jours sans traitement dans ce cas. A huit semaines de traitement, l'incidence d'hyperglycémie à jeun ( $\geq 5.6$  mmol/l) était de 100% sous régime continu de glucocorticoïdes, alors qu'elle n'était que de 50% sous régime cyclique. De même, dans une étude comparative avec des patients sous glucocorticoïdes pendant six mois à trois ans, lors d'administration quotidienne de prednisone orale de 5 à 20 mg/jour 33% des patients développèrent un diabète, alors que sous traitement cyclique avec des pulses hebdomadaires de 60 à 100 mg/jour durant deux jours de prednisone aucun diabète n'a été diagnostiqué.(28) Ainsi s'il est encore débattu que les traditionnels facteurs prédictifs du diabète augmentent le risque de développer un diabète sous corticothérapie systémique, il semble en revanche que la dose totale de glucocorticoïdes reçue, la durée de la corticothérapie et le régime d'administration quotidien de glucocorticoïdes sont des facteurs de risques bien établis.

### 3.5 Corticothérapie topique et glycémie

L'état des connaissances actuelles concernant les caractéristiques de l'effet sur la glycémie d'un traitement cutané topique sont limitées en comparaison avec les connaissances de l'effet sur la glycémie d'un traitement par corticoïdes systémiques. C'est pourquoi afin de mieux cerner les risques liés à la corticothérapie topique



cutanée, les effets d'autres formes de traitements locaux comme les glucocorticoïdes inhalés et les glucocorticoïdes sous forme de gouttes oculaires sont abordés.

### 3.5.1 Dermocorticoïdes et glycémie

Il existe un nombre relativement limité de cas rapportés dans la littérature d'altération du métabolisme du glucose suite à l'application cutanée de corticostéroïdes.(2,29) Bien que les premiers cas bien documentés d'altération du métabolisme glucidique suivant l'utilisation de dermocorticoïdes datent de 1976, les évidences épidémiologiques concernant une possible association entre l'application de corticostéroïdes topiques et le développement d'un diabète sont actuellement encore rares.(30) Il semble qu'une application sur tout le corps d'une grande quantité de dermocorticoïdes puisse aggraver un diabète déjà connu.(29) En revanche, le risque de développer un trouble de la tolérance au glucose ou un nouveau diabète en cas de traitement topique par corticostéroïdes est très faible.(29) Concernant l'association entre un traitement intense et de longue durée par dermocorticoïdes et le diabète, une étude observationnelle rétrospective de 1992 à 2004, portant sur un total de 192 893 utilisateurs de dermocorticoïdes, a montré que 2212 utilisateurs, soit 1.14%, sont devenus diabétiques.(30) Si cette prévalence est faible, il est toutefois connu de la pratique médicale et des études sur l'adhérence thérapeutique que seul 50% des patients sont adhérents jusqu'au terme du traitement.(31,32) Ainsi la relation entre l'utilisation de glucocorticoïdes topiques et le diabète est peut-être sous-estimée.(30) Au contraire, selon l'étude de Gulliford et al., il n'y aurait aucune association entre le développement d'un nouveau diabète et une thérapie topique par corticostéroïdes, que ce soit avec les dermocorticoïdes, les traitements inhalés ou les traitements sous forme de gouttes oculaires.(22)

La relation entre diabète et dermocorticoïdes restant jusqu'à ce jour mal définie, il est d'autant plus difficile de préciser les phénomènes comme l'intensité de l'hyperglycémie provoquée par les dermocorticoïdes, le délai d'apparition suivant le début du traitement ainsi que l'évolution de l'altération du mécanisme glucidique.

Le risque de développer des effets indésirables en général suite à l'application de dermocorticoïdes dépend de multiples facteurs qui influencent la pénétration du

produit à travers les couches cutanées. Ces facteurs comprennent l'âge du patient, la durée, la dose et la puissance du traitement, la localisation, l'étendue, la nature de la lésion et la forme galénique du dermocorticoïde.(33) Chaque facteur est influencé par les autres, ce qui rend le traitement par dermocorticoïdes complexe. L'âge: il y a une plus grande sensibilité aux âges extrêmes de la vie en raison d'une peau plus fine et plus fragile.(33) De plus, chez les enfants, le rapport surface corporelle/poids est jusqu'à trois fois plus élevé.(6) La durée, la dose et la puissance: plus elles sont augmentées, plus les risques de survenue d'effets indésirables sont accrus. La localisation de la lésion: l'absorption du dermocorticoïde est plus grande lorsque la peau est fine, humide et sa température est élevée.(33) Ainsi le visage, les zones de plis (sous les seins, l'aîne et les aisselles), et les parties génitales absorbent davantage en raison de la finesse, de l'humidité et de la température de la peau. L'étendue des lésions: plus la surface à traiter est grande, plus il y a de risques car l'absorption est augmentée. La nature de la lésion: l'absorption n'est pas la même selon que la lésion est abrasive ou hyperkératosique. Il y a davantage d'absorption quand la peau est enflammée, recouverte de plastique, de couches ou d'habits moulants (effet occlusif).(33) La forme galénique: un dermocorticoïde sous forme de pommade est plus puissant que la même concentration de ce corticostéroïde sous forme de crème ou de lotion (33) en raison de l'absorption augmentée du principe actif due à l'effet occlusif. Cependant, selon Van der Linden et al., il semble que le risque de développer un trouble de la tolérance au glucose sous dermocorticoïdes dépend principalement du mode d'utilisation du dermocorticoïde, à savoir la durée cumulée du traitement et la dose cumulée de glucocorticoïdes.(30) Ainsi, une plus grande durée cumulée de traitement est associée à un plus grand risque de diabète, avec un odds ratio augmentant de 1.14 à 1.32 lorsque la durée cumulée sous glucocorticoïdes passe de un jour à plus de 180 jours.(30) Il en est de même pour la dose totale, plus celle-ci est haute, plus le risque de diabète s'élève.(30) Au contraire, toujours selon Van der Linden et al., la puissance du dermocorticoïde semblerait ne pas avoir d'effet sur le risque de trouble de tolérance au glucose.(30) Selon Gomez et al., la faible prévalence du diabète sous dermocorticoïdes s'expliquerait par la nécessité de la contribution de certains facteurs, incluant un trouble du métabolisme du glucose préexistant, l'altération de la barrière épidermique et l'utilisation de corticostéroïdes puissants en grande quantité.(2) Ainsi, la puissance du

dermocorticoïde semble être un facteur de risque selon certains auteurs (Gomez et al.), ce qui n'est pas le cas pour d'autres (Van der Linden et al.).(2,30)

A ce jour, il est bien établi qu'une thérapie systémique aux corticoïdes peut aggraver l'état d'un patient diabétique. Cependant les effets systémiques secondaires potentiels sur la glycémie d'une corticothérapie topique n'ont pas encore été bien clarifiés. Les effets des dermocorticoïdes sur la glycémie ont été observés et reportés, mais les risques de développer un trouble de la tolérance au glucose ou un nouveau diabète ne sont pas bien établis. Il existe des cas rapportés et quelques études rétrospectives comme celle de Van der Linden et al., mais pas d'étude prospective. De même, les relations entre l'application topique de corticostéroïdes, la puissance du corticostéroïde, la durée du traitement, l'absorption systémique concomitante du traitement topique et les risques de développer un diabète n'ont été que partiellement étudiés.(30)

### 3.5.2 Glucocorticoïdes inhalés et glycémie

Lors de l'utilisation de corticostéroïdes par inhalation, pour l'asthme ou la broncho-pneumopathie obstructive chronique, plusieurs observations suggèrent que les corticostéroïdes inhalés péjorent la glycémie des patients diabétiques type 2 en augmentant la glycémie.(34) Cependant, il existe des études qui ne montrent pas de lien entre une corticothérapie inhalée et le développement d'un diabète. Une étude de cohorte, portant sur plus de 120 000 patients âgés de plus de 65 ans utilisant des glucocorticoïdes inhalés, a montré que l'incidence de trouble de la tolérance au glucose à 3 mois était de 0.6% et analogue au groupe contrôle, alors que dans le groupe de patients traités par voie systémique ce taux était le double.(5) De même, une autre étude plus récente a conclu qu'une année de traitement par glucocorticoïdes inhalés n'élevait pas le risque de développer une hyperglycémie ou un diabète.(34) Ainsi, il semblerait que les glucocorticoïdes inhalés péjorent la glycémie des patients ayant un diabète connu, tout comme les dermocorticoïdes. En revanche, ils n'augmentent pas le risque de développer un nouveau diabète ni même une hyperglycémie.

### 3.5.3 Glucocorticoïdes sous forme de gouttes oculaires et glycémie

En ophtalmologie, l'utilisation de stéroïdes topiques sous forme de gouttes oculaires est très courante. Une étude a suggéré qu'une application intensive de glucocorticoïdes sous forme de gouttes, à raison de 8 gouttes/jour durant 1 semaine, soit au total 3.85 mg de dexaméthasone disodium phosphate, augmentait la glycémie des patients ayant un diabète sucré contrôlé, ce qui n'était pas le cas chez les patients souffrant d'un diabète sucré non contrôlé:(35) la glycémie de base des diabétiques non contrôlés étant très élevée, l'effet des glucocorticoïdes n'est pas détectable. Cette étude a également montré que la glycémie des patients dont le diabète était contrôlé retournait à son taux de prétraitement une fois les gouttes oculaires arrêtées. Une autre étude menée sur 285 patients opérés de la cataracte, divisés en 4 groupes (diabétiques recevant des gouttes de dexaméthasone ou de diclofénac durant 1 mois, et non diabétiques recevant des gouttes de dexaméthasone ou de diclofénac durant 1 mois) conclut que seul le groupe de patients diabétiques recevant des gouttes oculaires de dexaméthasone a péjoré significativement sa glycémie.(36) Ainsi, il semblerait que les glucocorticoïdes sous forme de gouttes oculaires, tout comme les glucocorticoïdes inhalés, péjorent la glycémie des patients au diabète connu, mais n'augmentent pas le risque de développer un nouveau diabète ni même une hyperglycémie.

## 4. Conclusion

Malgré le développement et l'apparition de nouvelles thérapies biologiques très efficaces pour les maladies inflammatoires, la prévalence de l'utilisation de glucocorticoïdes per os ne cesse d'augmenter.(37) Bien que les glucocorticoïdes soient généralement bien tolérés, surtout si leur usage est de courte durée, leur utilisation systémique est associée à un nombre significatif d'effets indésirables sur le métabolisme glucidique. On sait depuis près de 60 ans que la corticothérapie systémique est diabétogène, mais de nombreuses précisions concernant ce phénomène demeurent à ce jour lacunaires. Le profil du glucose plasmatique, chez des patients avec des degrés de tolérance au glucose variables n'est pas bien défini.(19) Les caractéristiques du diabète cortico-induit telles que l'intensité de l'hyperglycémie, le moment d'apparition suivant l'initiation du traitement ou l'évolution de l'hyperglycémie sont des problèmes cliniques qu'il est important de clarifier, afin de prendre les décisions correctes concernant un traitement éventuel du nouveau diabète.

Le lien entre un traitement systémique par glucocorticoïde et le développement de diabète est bien connu, par contre la relation entre un traitement topique par corticostéroïdes, notamment cutané, et l'apparition d'un diabète ne fait pas encore l'unanimité.

La corticothérapie topique, qu'elle soit cutanée, inhalée ou sous forme de gouttes oculaires, peut aggraver la glycémie d'un diabétique connu. Dans le cas de la forme inhalée et des gouttes oculaires, elle ne provoque pas d'hyperglycémie nouvelle et encore moins de nouveau diabète, mais cela reste discuté lors de corticothérapie cutanée, la quantité de glucocorticoïdes utilisée et absorbée pouvant être bien plus importante que lors de forme inhalée ou de gouttes oculaires. Les données existantes montrent que, si lien il y a entre hyperglycémie et dermocorticoïdes, la prévalence de ce type de complication est très faible comparé à une thérapie systémique et qu'elle dépend de facteurs de risques comme la dose cumulée et la durée cumulée du traitement ainsi qu'un trouble du métabolisme du glucose préexistant. Il est certain que l'état des connaissances sur les risques de

développement d'un trouble de la tolérance au glucose ou d'un nouveau diabète en cas de traitement par dermocorticoïdes est insuffisant. Par exemple la contribution de certains facteurs influençant l'absorption du dermocorticoïde au développement d'une hyperglycémie ou d'un diabète, tels que la puissance et la forme galénique du dermocorticoïde, l'âge du patient, la localisation, l'étendue et la nature des lésions.

Il est important de dépister et de prendre en charge le diabète lors de thérapie par glucocorticoïdes systémiques, principalement en raison du grand risque cardiovasculaire engendré par cette maladie. La définition et la méthode de dépistage du diabète cortico-induit varient selon les auteurs. Alors que certaines études recommandent un dépistage par la glycémie post-prandiale ou post-hyperglycémie provoquée, d'autres études concluent que le dépistage par la glycémie à jeun est suffisamment sensible. Afin de ne pas manquer le dépistage d'un diabète cortico-induit, il est préférable d'effectuer dans un premier temps une mesure de la glycémie à jeun uniquement, celle-ci étant plus commode et moins coûteuse qu'une mesure de la glycémie post-hyperglycémie provoquée. Si la glycémie à jeun s'avère non élevée, il est alors nécessaire de mesurer la glycémie post-hyperglycémie provoquée avec 75 g de glucose per os. Le dépistage devrait se faire chez tous les patients sous corticothérapie systémique de longue durée et/ou à haute dose cumulée ou chez ceux présentant des facteurs de risque de développer un diabète cortico-induit. Les recommandations manquent concernant le dépistage lors de corticothérapie topique, notamment lors de l'utilisation de dermocorticoïdes sur une large surface corporelle. Il est important de considérer l'augmentation du risque de développer un diabète lors d'un traitement avec des dermocorticoïdes, et ceci particulièrement lorsqu'un intense traitement cutané est nécessaire.(30)

Ce travail avait pour but de caractériser l'effet d'un traitement topique cutané par corticoïdes sur la glycémie, chez les patients atteints ou non de diabète en comparaison avec l'effet sur la glycémie d'un traitement systémique par corticoïdes. Il en ressort que l'état des connaissances actuelles concernant une corticothérapie topique cutanée et la glycémie est clairement limité comparé à la thérapie systémique. Il n'existe, à ma connaissance, pas d'étude prospective à ce sujet, le risque de devenir diabétique sous dermocorticoïdes reste discuté et les facteurs de risques ne sont que partiellement explorés. Il serait intéressant d'effectuer une étude prospective de suivi de la glycémie à long terme chez les patients non diabétiques



souffrant d'affections dermatologiques qui nécessitent un traitement par dermocorticoïdes sur une large partie de leur surface corporelle.

## 5. Bibliographie

1. Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, Ueshima K, Yamamoto T, Hirasawa Y. Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application. *J Orthop Sci.* 1 janv 2001;6(1):92-4.
2. Gomez EC, Frost P. Induction of glycosuria and hyperglycemia by topical corticosteroid therapy. *Arch Dermatol.* 1 nov 1976;112(11):1559-62.
3. Roumestan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M. Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques. *Rev Médecine Interne.* sept 2004;25(9):636-47.
4. Schäcke H, Döcke W-D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* oct 2002;96(1):23-43.
5. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the Risk of Corticosteroid-induced Diabetes Mellitus Among the Elderly. *J Gen Intern Med.* sept 2002;17(9):717-20.
6. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* janv 2006;54(1):1-15.
7. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *The Lancet.* 8 juill 2011;378(9785):31-40.
8. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf.* 28 oct 2005;4(6):1097-109.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1 janv 2012;35(Supplement\_1):S64-71.
10. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, Vicennati V. Glucocorticoids and Type 2

Diabetes: From Physiology to Pathology. J Nutr Metab [Internet]. 2012 [cité 23 août 2014];2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3536319/>

11. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Endocr Pract*. 1 juill 2009;15(5):469-74.

12. Chan JC, Cockram CS. Drug-induced disturbances of carbohydrate metabolism. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1991;10(1):1-29.

13. Burén J, Lai YC, Lundgren M, Eriksson JW, Jensen J. Insulin action and signalling in fat and muscle from dexamethasone-treated rats. *Arch Biochem Biophys*. 1 juin 2008;474(1):91-101.

14. Al PG et. Diabète cortico-induit, une entité fréquente sans prise en charge standardisée. *Médecine Interne Générale*. 11 avr 2012;Volume 336(14):800-5.

15. SEINO S, SHIBASAKI T, MINAMI K. Pancreatic  $\beta$ -cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 11 juin 2010;86(6):563-77.

16. Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2004;27(suppl 1):s11-4.

17. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin Secretion and Action in Subjects With Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance Results From the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 5 janv 2006;55(5):1430-5.

18. Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, Smith MD, Ahern MJ, Stranks SN. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology*. 6 janv 2012;51(6):1112-9.

19. Yuen KCJ, McDaniel PA, Riddle MC. Twenty-four-hour profiles of plasma glucose, insulin, C-peptide and free fatty acid in subjects with varying degrees of glucose tolerance following short-term, medium-dose prednisone (20 mg/day) treatment: evidence for differing effects on insulin secretion and action. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1 août 2012;77(2):224-32.

20. DECODE Study Group; on behalf of the European Diabetes Epidemiology

Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 12 févr 2001;161(3):397-405.

21. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavallo-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr.* 4 avr 2013;5:18.

22. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of Diabetes Associated With Prescribed Glucocorticoids in a Large Population. *Diabetes Care.* 12 janv 2006;29(12):2728-9.

23. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J.* nov 2004;49(4):139-41.

24. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, et al. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: Prevalence and Risk Factors in Primary Renal Diseases. *Nephron Clin Pract.* 2007;105(2):c54-7.

25. Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2013;99(3):277-80.

26. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *J Med Sci April* 2013. 2013;345(4):274-7.

27. Harris D, Barts A, Connors J, Dahl M, Elliott T, Kong J, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia is prevalent and unpredictable for patients undergoing cancer therapy: an observational cohort study. *Curr Oncol.* déc 2013;20(6):e532-8.

28. El-Darouti MA, Mashaly HM, El-Nabarawy E, El-Tawdy AM, Fawzy MM, Salem DSE, et al. Comparative study of the effect of a daily steroid regimen versus a weekly oral pulse steroid regimen on morphological changes, blood sugar, bone mineral density and suprarenal gland activity. *J Dermatol Treat.* 7 sept 2010;23(1):4-10.

29. Kahara T, Tanaka Y, Hayashi K, Taniguchi C, Shima KR, Usuda R, et al. Overt Diabetes Mellitus Caused by the Topical Administration of Dexamethasone

Ointment on the Oral Mucosa. *Intern Med.* 2014;53(15):1633-5.

30. Van der Linden MW, Penning-van Beest FJA, Nijsten T, Herings RMC. Topical corticosteroids and the risk of diabetes mellitus: a nested case-control study in the Netherlands. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2009;32(6):527-37.

31. Feldman SR, Camacho FT, Krejci-Manwaring J, Carroll CL, Balkrishnan R. Adherence to topical therapy increases around the time of office visits. *J Am Acad Dermatol.* juill 2007;57(1):81-3.

32. Hodari KT, Nanton JR, Carroll CL, Feldman SR, Balkrishnan R. Adherence in dermatology: A review of the last 20 years. *J Dermatol Treat.* 1 janv 2006;17(3):136-42.

33. Guidelines/Outcomes Committee, Task Force. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* oct 1996;35(4):615-9.

34. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med.* nov 2012;106(11):1487-93.

35. Kymionis GD, Panagiotoglou T, Tsilimbaris MK. The Effect of Intense, Short-Term Topical Dexamethasone Disodium Phosphate Eyedrops on Blood Glucose Level in Diabetic Patients. *Ophthalmologica.* 2007;221(6):426-9.

36. Bahar I, Rosenblat I, Erenberg M, Eldar I, Gatton D, Avisar R, et al. Effect of Dexamethasone Eyedrops on Blood Glucose Profile. *Curr Eye Res.* 1 janv 2007;32(9):739-42.

37. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology.* 11 janv 2011;50(11):1982-90.